



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Testes da Função Nasal

Carolina Nunes Cardoso

MAIO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Testes da Função Nasal

Carolina Nunes Cardoso

Orientado por:

Dr. Marco Alves Simão

MAIO'2018

Resumo

A rinite é uma doença com um grande impacto a nível mundial. Os seus sintomas variam entre um grau leve, em doentes assintomáticos, até graus mais graves, com interferência nas atividades e qualidade de vida dos indivíduos afetados. Pelo grande impacto que a rinite pode constituir, tanto a nível pessoal como financeiro, importa investigar métodos de diagnóstico precisos de forma a poder fazer corresponder o tratamento mais eficaz.

O objetivo deste trabalho consiste primeiramente numa abordagem teórica da rinite e dos respetivos subtipos e, de seguida, numa sistematização dos métodos até agora disponíveis bem como a discussão e comparação entre os mesmos. Entre os principais testes discutidos ao longo do texto destacam-se os testes de provocação nasal, além dos testes inespecíficos de IgE e outros métodos de avaliação de resposta da mucosa. É ainda feita uma breve menção à aplicação dos testes supracitados.

Conclui-se que existe um grande desafio na investigação da rinite devido aos diferentes subtipos desta entidade e dos diversos mecanismos fisiológicos ativados. A multiplicidade de testes e técnicas a aplicar é outro desafio no que concerne à seleção do método mais eficaz em determinada circunstância ou indivíduo.

Palavras-chave: testes de função nasal, rinite alérgica, rinite não-alérgica, rinite ocupacional

Abstract

Rhinitis is a disease with a major impact worldwide. Its symptoms range from a mild degree in asymptomatic patients to more severe degrees, interfering with the activities and quality of life of the affected individuals. Because of the great impact that rhinitis can have on both personal and financial grounds, it is important to investigate precise diagnostic methods to match the most effective treatment.

The objective of this work is firstly a theoretical approach to rhinitis and its subtypes, and then a systematization of the methods available so far as well as the discussion and comparison between them. Among the main tests discussed throughout the text are nasal provocation tests, in addition to nonspecific IgE tests and other methods of evaluating mucosal response. A brief mention is also made of the application of the abovementioned tests.

It is concluded that there is a great challenge in the investigation of rhinitis due to the different subtypes of this entity and the different physiological mechanisms activated. The multiplicity of tests and techniques to apply is another challenge in selecting the most effective method in a particular circumstance or individual.

Keywords: nasal function tests, allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, occupational rhinitis

Este trabalho é escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.

O Trabalho Final de Mestrado exprime a opinião da autora e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Conteúdo

Resumo	3
Abstract.....	4
Introdução	6
1. Classificação da rinite.....	7
2. Os testes de função nasal como método diagnóstico na prática clínica	9
2.1 Indicações e Contraindicações dos Testes de Função Nasal	10
2.2 Aplicação dos Testes da Função Nasal.....	11
2.3 Medição do grau de resposta aos testes	13
Conclusão	14
Bibliografia.....	15

Introdução

A rinite é caracterizada por congestão nasal, espirros e rinorreia anterior ou posterior e tem um grande impacto na população, sendo a 5ª doença crónica mais comum nos Estados Unidos. Os seus fatores de risco incluem uma história de atopia familiar, classe económica alta e testes cutâneos com alérgenos positivos. (Tran, Vickery, & Blaiss, 2011) Os sintomas podem estar presentes mas sem causar impacto na qualidade de vida, no caso da rinite leve, ou em situações mais graves, quando interferem com a vida diária, possivelmente com exacerbações com asma concomitante, distúrbios do sono causando um desempenho negativo na escola ou no trabalho. (Seidman et al., 2015) Importa investigar esta doença devido ao grande impacto na qualidade de vida de um indivíduo com estes sintomas uma vez que o tratamento correto poderá diminuí-los significativamente. Uma outra razão que deve levar a um estudo exaustivo prende-se com a morbilidade significativa que a rinite acarreta. Sem esquecer que problemas no trato respiratório superior muitas vezes relacionam-se com sintomas do trato respiratório inferior. (Hellings et al., 2012)

Recentemente o foco no tratamento da rinite tem tido maior ênfase na qualidade de vida (Greiner, Hellings, Rotiroti, & Scadding, 2011) e é neste sentido que urge um correto diagnóstico, exigindo testes rápidos mas também com alta sensibilidade e especificidade para que seja possível avaliar e proporcionar um tratamento adequado.

Os testes de provocação nasal têm tido um papel importante tanto na investigação da fisiopatologia como em contexto clínico, além disso, como a resposta aos alérgenos é semelhante entre vias respiratórias superiores e inferiores, também são uma ferramenta de estudo útil da hiper-reatividade nestas últimas (Litvyakova & Baraniuk, 2001) Desta forma, os testes de provocação nasal conjugados com um *score* de sintomas permitem uma medida objetiva das reações alérgicas e, por conseguinte, à implementação de medidas de prevenção dos indivíduos afetados. (Zerah-Lancner et al., 2009)

1. Classificação da rinite

A rinite é uma doença multifatorial presente em cerca de 40% da população nos países industrializados. Esta doença faz parte do espectro de doenças atópicas que afeta as vias aéreas superiores podendo manifestar-se através de sintomas típicos como a rinorreia anterior e posterior, congestão nasal e espirros. Constitui ainda um fator de risco para asma e outras doenças crónicas. (Fokkens, Hellings, & Segboer, 2016). A rinite pode dividir-se em três grandes grupos: alérgica, não-alérgica e ocupacional, conforme o organograma da figura 1. (Greiner et al., 2011)

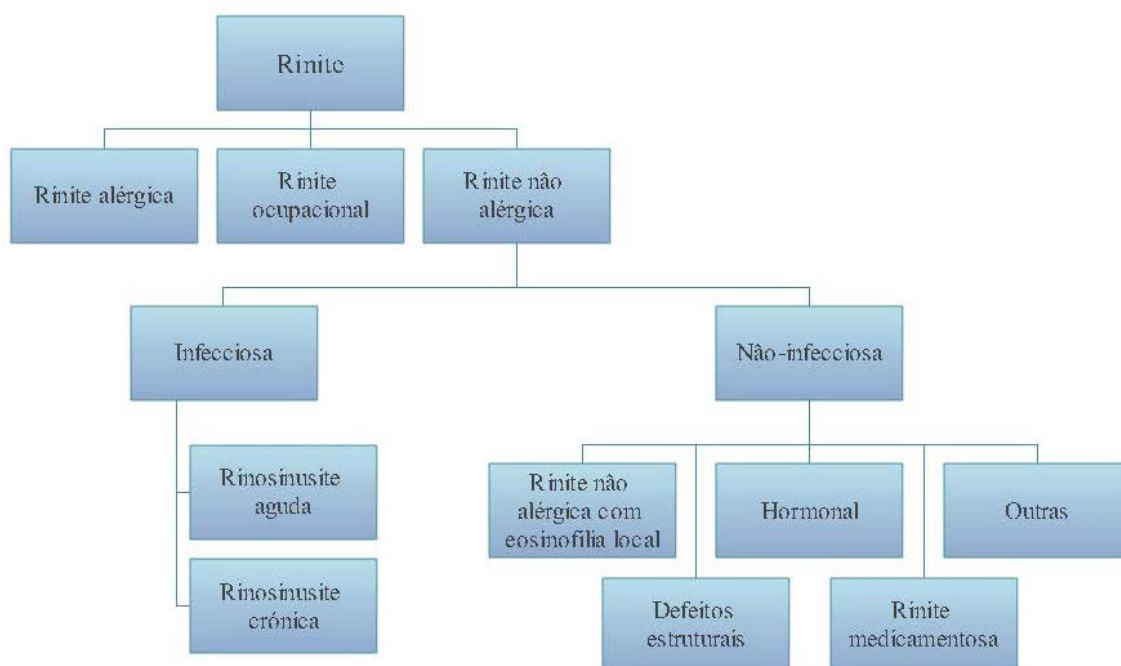


Figura 1: Organograma da classificação da rinite. Adaptado de Greiner, A. N., Hellings, P. W., Rotiroti, G., & Scadding, G. K. (2011). Allergic rhinitis. *The Lancet*, 378(9809), 2112–2122.

A rinite alérgica resulta de um processo inflamatório da mucosa nasal mediado por IgE em indivíduos sensíveis a alérgenos ambientais. Este processo é composto por uma resposta inicial mediada pela histamina e por uma resposta tardia cuja inflamação envolve o recrutamento de eosinófilos e linfócitos T. (Rotiroti & Scadding, 2016) Ao longo dos anos tem sido classificada como sazonal, nos casos de sensibilização a pólenes, ou perene, relativa a alérgenos como ácaros que são uma constante ao longo do ano inteiro. No entanto, esta divisão torna-se difícil de aplicar quando as típicas estações do ano não existem em determinadas regiões do mundo ou nos casos em que os indivíduos afetados possuem as características da sensibilização sazonal como perene. (Greiner et al., 2011)

Já a rinite não-alérgica, embora apresente sintomas semelhantes aos da rinite alérgica, estes ocorrem devido a estímulos não infecciosos ou não alérgicos, como mudanças climáticas ou fumo do tabaco. (Tran et al., 2011) Geralmente é diagnosticada tendo por base a anamnese do doente em conjunto com *skin prick tests* (SPT) negativos. (Fokkens et al., 2016) É comum o seu aparecimento num indivíduo previamente saudável sem história familiar de alergias. Sintomas exacerbados pela exposição a perfumes ou odores fortes devem fazer suspeitar desta entidade. (Joe, 2012)

Dentro da rinite não-alérgica, destaca-se a rinite associada a eosinofilia local que cursa com uma resposta alérgica localizada na mucosa nasal, evidenciando-se a produção de IgE no local, e uma ausência de resposta sistémica, demonstrada pela pesquisa negativa de IgE sérica e SPT. (Altintoprak et al., 2016; Paloma Campo, Salas, Blanca-López, & Rondón, 2016) Estas pesquisas são insuficientes na medida em que não incluem a avaliação da mucosa nasal, a peça-chave para o diagnóstico de rinite associada a eosinofilia local. Neste tipo de rinite são os testes de provocação nasal que permitem confirmar o diagnóstico através da reação da mucosa e produção local de IgE. (P. Campo et al., 2015)

A rinite ocupacional apresenta sintomatologia semelhante às restantes formas de rinite associadas ao ambiente de trabalho. Um diagnóstico precoce é particularmente importante pois permite actuar no sentido de prevenção da asma ocupacional. (Grammer, 2016; Zerah-Lancner et al., 2009)

2. Os testes de função nasal como método diagnóstico na prática clínica

A história clínica e o exame objetivo com inspeção, palpação e rinoscopia anterior são os primeiros passos na abordagem ao doente com sintomas suspeitos de rinite. Uma vez que o diagnóstico de rinite alérgica implica uma conjugação entre os sintomas típicos de alergia e testes diagnósticos positivos, deve ser dada especial ênfase à anamnese, incluindo questões quanto ao tempo, duração e gravidade dos sintomas. É partir da história clínica que surge a necessidade, ou não, de prosseguir para os restantes testes de diagnóstico. (Hellings et al., 2012)

O exame objetivo à região nasal permite averiguar eventuais alterações anatómicas que possam estar na origem do problema. Assim, importa uma boa inspeção do nariz e da face em repouso e durante a inspiração. O diagnóstico prossegue com a aplicação de testes diagnósticos de alergia com o objetivo de demonstrar a presença de alérgenos específicos de IgE, tanto através da pele – os SPT – ou utilizando amostras de sangue. Na prática clínica, são utilizados os SPT, considerados o exame de primeira linha na deteção de uma resposta positiva, com sensibilidade e especificidade superiores a 80%. Não existem restrições quanto à idade do indivíduo pois a técnica consiste numa pequena punção na pele seguida após aplicação da solução com o antígeno a ser testado. Embora a capacidade diagnóstica dos SPT e dos testes de sangue específicos de IgE seja muito semelhante, a vantagem dos primeiros associa-se ao seu baixo custo e à obtenção dos resultados com maior celeridade. (Hellings et al., 2012; Seidman et al., 2015)

O problema surge nas situações em que os resultados dos testes específicos de IgE são negativos mas o paciente permanece com queixas relativas à rinossinusite. Nestes casos, os testes de provocação nasal (TPN) poderão ser úteis para avaliar a presença de uma reação alérgica local na mucosa. Estes testes funcionam através da exposição direta de diversos alérgenos a uma ou ambas narinas, com avaliação da reação alérgica e hiper-reatividade. (Jang & Kim, 2015) O objetivo dos TPN é provocar uma resposta da mucosa nasal designada por hiper-reatividade nasal aos estímulos apresentados. Têm a capacidade de reproduzir a reação alérgica imediata e a resposta tardia, mimetizando a resposta natural à exposição ao alérgeno e assim demonstram a presença de IgE no local bem como a relação do alérgeno com os sintomas do indivíduo. (P. Campo et al., 2015)

De notar que em indivíduos sem história de rinite estes não seriam capazes de provocar qualquer reação. Os estímulos podem ativar um único recetor como a histamina, adenosina monofosfato e metacolina ou atuar em mecanismos mais complexos como é o caso do manitol, capsaicina, soluções hiperosmolares e ar frio. (Hellings et al., 2012)

Uma vez que a rinite alérgica é uma doença mediada por IgE os testes de pesquisa para outras imunoglobulinas ou a mensuração do IgE total não se mostrou eficaz no diagnóstico desta entidade. (Seidman et al., 2015) Isto sucede porque em indivíduos normais, os níveis de IgE aumentam desde a infância à adolescência, atingindo um nível basal após os 20 a 30 anos. Também poderão estar aumentados em fumadores e em determinadas doenças parasitárias. (Hellings et al., 2012)

Não existe evidência que suporte a utilização de testes de imagem em indivíduos com sintomatologia sugestiva de rinite. Evita-se, deste modo, a exposição desnecessária à radiação e redução dos custos. (Hellings et al., 2012; Seidman et al., 2015)

2.1 Indicações e Contraindicações dos Testes de Função Nasal

Os testes específicos de IgE, nomeadamente os SPT, são de primeira linha na prática clínica em pacientes com história sugestiva de rinite alérgica e/ou asma. Têm a vantagem de poderem ser aplicados a todas as faixas etárias. (Bousquet et al., 2012) Estão indicados na suspeita de uma reação de hipersensibilidade de tipo I (imediata) e podem identificar sensibilidade a alérgenos inalatórios, comida, fármacos ou outros alérgenos ocupacionais. (Heinzerling et al., 2013)

Em asmáticos com doença grave ou não controlada os SPT constituem uma contraindicação. Os indivíduos com doença cardiovascular grave ou instável, com uso concomitante de β -bloqueadores têm maior risco de anafilaxia se expostos aos SPT pelo que estes poderão estar contraindicados. O eczema, muito comum em indivíduos com atopia, pode ser uma contraindicação relativa, sendo necessária avaliação caso a caso. (Seidman et al., 2015)

Os testes de provocação nasal estão indicados nas situações em que existe uma discrepância entre a sintomatologia relatada pelo indivíduo e os achados dos testes específicos de IgE, pois em determinadas ocasiões estes testes permitem obter melhor informação. (Malm, Van Wijk, & Bachert, 2000)

Outra indicação é o diagnóstico de rinite ocupacional. Um estudo permitiu concluir que estes testes constituem uma técnica segura de avaliação da reatividade nasal com bons níveis de sensibilidade e especificidade no que diz respeito ao diagnóstico de rinite ocupacional. Combinando os testes de provocação nasal com a rinomanometria e posteriormente aplicar um *score* aos sintomas reportados, é possível confirmar o diagnóstico e implementar medidas de prevenção contra asma ou outras complicações. (Jang & Kim, 2015; Malm et al., 2000; Zerah-Lancner et al., 2009)

Embora ainda não seja prática corrente recorrer aos testes de provocação nasal antes de iniciar imunoterapia, esta é uma indicação útil nos casos de rinite alérgica perene que requer um tratamento de longa duração. (Jang & Kim, 2015; Malm et al., 2000)

O teste nasal utilizando aspirina é útil para diagnosticar intolerância no contexto de uma hipersensibilidade à aspirina com manifestações do trato respiratório. A sua utilização é benéfica naqueles indivíduos com asma grave em que os testes orais ou brônquicos estão contraindicados. Contudo, este teste não é considerado uma provocação com alérgeno já que não está envolvida a mediação pela IgE. (Alonso-Llamazares et al., 2002; Hellings et al., 2012; Malm et al., 2000)

Em contexto de investigação, os testes de provocação nasal poderão ser utilizados para avaliar a resposta a estímulos não específicos como a histamina, metacolina ou ar frio. (Malm et al., 2000)

Os testes de provocação nasal estão interditos nos casos de infeção aguda bacteriana ou viral cujos sintomas se manifestem por rinorreia ou congestão nasal. O mesmo se aplica aos indivíduos com restrição da capacidade pulmonar total e em grávidas devido ao risco de aborto numa situação de anafilaxia. (Litvyakova & Baraniuk, 2001)

2.2 Aplicação dos Testes da Função Nasal

Na aplicação dos SPT deverá ser tida em conta a integridade da área de pele a ser testada, geralmente a região anterior do antebraço. Os extratos de alérgeno a serem utilizados devem ser padronizados e são depositados na pele com uma distância de pelo menos 2cm para impedir contaminação. Incluir uma solução de controlo negativo e outra de controlo positivo. Registam-se as reações após 15 minutos, medindo o diâmetro das mesmas. (Bousquet et al., 2012) Idealmente, estes testes deverão ser realizados quatro a seis semanas após o último episódio alérgico e o indivíduo deve parar com medicação que possa interferir com os resultados. (Heinzerling et al., 2013)

Os testes de provocação nasal deverão ser realizados no período da manhã, preferivelmente antes do almoço, de modo a limitar a influência dos estímulos da vida diária como fumos, ar frio ou exercício físico. Acrescenta-se, ainda, um período entre duas a quatro semanas após qualquer episódio de alergia aguda ou infeção.

Recomenda-se uma breve adaptação à temperatura ambiente na sala de exame antes de iniciar a avaliação dos sintomas clínicos e da função nasal basal. Esta poderá ser estimada

através da rinomanometria anterior ou posterior, rinometria acústica ou volume máximo expirado ou inspirado através das narinas. (Litvyakova & Baraniuk, 2001)

As soluções empregues deverão estar à temperatura ambiente, com um pH de 7 e concentração isotónica. O teste tem início com as soluções de controlo seguida da monitorização das reações. Reter uma inspiração profunda ajuda a garantir a deposição do soluto nas vias aéreas superiores e uma ou ambas as narinas poderão ser testadas. O teste realizado nas duas narinas simultaneamente é considerado superior já que se aproxima da fisiologia normal e porque permite o estudo do reflexo parassimpático da cavidade nasal contralateral. A dose utilizada é medida de modo a facilitar a reprodução do teste em ocasiões futuras. (Dordal et al., 2011; Malm et al., 2000)

De modo a garantir a segurança do indivíduo, recomenda-se iniciar com uma dose baixa do alergénio. Esta poderá ser calculada a partir da dose utilizada nos SPT, 1/100 da concentração que provoca um SPT positivo ou uma pápula com pelo menos 3mm. (Dordal et al., 2011)

O teste com ar frio e seco (*cold dry air* – CDA) é um teste desenhado para a avaliação da hiper-reatividade nasal não-específica, definida como um aumento da sensibilidade da mucosa nasal aquando da exposição de estímulos físicos e não alérgicos, como mudanças bruscas de temperatura, poluição do ar ou fumo do tabaco. (Kim & Jang, 2013)

O teste com aspirina é uma técnica com grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de asma induzida por aspirina, sendo de execução rápida e segura. É bem tolerado pelos pacientes, fácil de monitorizar em ambulatório. (Alonso-Llamazares et al., 2002)

A provocação nasal com recurso à histamina tem sido utilizada para aumentar as secreções nasais mas também para testar descongestionantes nasais ao induzir a obstrução nasal. A congestão nasal provocada pela histamina parece estar diretamente relacionada com o efeito na circulação da mucosa nasal. Já a secreção ocorre através do reflexo parassimpático das glândulas presentes na cavidade nasal. (Pipkorn, 1982)

2.3 Medição do grau de resposta aos testes

A resposta positiva aos SPT considera-se com um diâmetro acima de 3mm. Diâmetros menores têm sido apenas considerados em estudos epidemiológicos. De notar que um diâmetro exuberante não se correlaciona necessariamente com uma doença mais grave. (Bousquet et al., 2012) Os controlos positivo e negativo são medidos primeiro. De forma a poder registar os resultados, demarca-se uma linha com caneta de tinta permanente o diâmetro das reações e utiliza-se uma fita de celofane para manchar e colar no papel. (Heinzerling et al., 2013)

Nos testes de provocação nasal a avaliação da resposta nasal deverá ser feita a partir da conjugação dos sintomas com medidas objetivas, tais como contagem de espirros, medição da quantidade de secreção nasal e alterações da permeabilidade nasal ou da ventilação. (Malm et al., 2000)

A permeabilidade das vias aéreas superiores pode ser medida de forma objetiva com recurso ao fluxo aéreo nasal inspiratório e/ou expiratório, área transversal da cavidade nasal avaliada através de rinometria acústica ou a partir das pressões de volume do fluxo aéreo pela rinomanometria. (Hellings et al., 2012)

A rinometria acústica permite estudar a permeabilidade da mucosa nasal através de impulsos sonoros projetados numa narina. Este método dá informação das estruturas anatómicas e volume nasal. Deverá ser repetido o procedimento na narina contralateral. (Hellings et al., 2012) Uma redução de 25% na área transversal mínima da cavidade nasal ou no volume da cavidade nasal a 2 a 6 cm da narina constitui um resultado positivo para obstrução nasal. (Dordal et al., 2011)

A rinomanometria anterior tem vantagem sobre a rinomanometria posterior por ser mais fácil de manobrar pelo indivíduo em estudo. Considera-se um aumento de 100% na resistência da via/fluxo aéreo a uma pressão de 150 Pa como valor discriminativo neste teste. (Dordal et al., 2011) A rinomanometria por si só revela-se insuficiente devido à enorme variabilidade entre os indivíduos em termos de obstrução, número de espirros e secreção nasal durante o teste de provocação nasal. (Committee on Upper Airway Allergy, Druce, & Schumacher, 1990)

Por fim, os fluxos máximos inspiratórios e/ou expiratórios são os menos precisos pois dependem sobretudo da colaboração do paciente. Uma redução de 40% ou superior no fluxo indica um resultado positivo de resposta aos testes de provocação. (Dordal et al., 2011)

Todos estes métodos dependem da alteração na espessura da mucosa nasal que estão dependentes do volume sanguíneo e dos fluidos transcapilares. Por sua vez, estas mudanças de volume estão relacionadas com o tónus dos vasos sinusoidais. (Malm et al., 2000)

Conclusão

A rinite engloba uma diversidade de apresentações cujo diagnóstico importa esclarecer de modo a prescrever o tratamento mais eficaz. Para além de uma correta anamnese, estão recomendados os testes da função nasal para o diagnóstico diferencial de rinite alérgica, não-alérgica (e os seus subtipos) e ocupacional. Estes testes devem ser cuidadosamente selecionados para que seja possível estabelecer uma relação entre os sintomas clínicos e os alérgenos causais.

Prevê-se que os testes de função nasal se tornem uma ferramenta de diagnóstico de utilização frequente para definir a presença de rinite alérgica, avaliação de alérgenos específicos relacionados com o local de trabalho ou para demonstrar a hiper-reatividade nasal na ausência de estímulos alérgicos, típica da rinite não-alérgica.

Entre as limitações destes testes contam-se a grande variedade de técnicas em conjunto com a ausência de regularização dos métodos e reagentes a utilizar e uma comparação válida entre os diferentes sistemas. De notar igualmente que os mecanismos de secreção nasal se apresentam complexos na medida em que geram respostas diferentes.

Esta questão constitui um desafio na investigação desta área devido à grande variabilidade de técnicas a serem utilizadas e a ativação de diversos mecanismos fisiológicos em simultâneo. Fica lançado o repto à investigação contínua destes métodos no sentido de proporcionar um maior conhecimento na área da Rinologia e contribuir para o maior bem-estar da população afetada.

Bibliografía

- Alonso-Llamazares, A., Martínez-Cócer, C., Domínguez-Ortega, J., Robledo-Echarren, T., Cimarra-Alvarez, M., & Mesa Del Castillo, M. (2002). Nasal provocation test (NPT) with aspirin: A sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 57(7), 632–635. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.t01-1-13447.x>
- Altintoprak, N., Kar, M., Bayar Muluk, N., Oktemer, T., Ipci, K., Birdane, L., ... Cingi, C. (2016). Update on local allergic rhinitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.06.008>
- Bousquet, J., Heinzerling, L., Bachert, C., Papadopoulos, N. G., Bousquet, P. J., Burney, P. G., ... Demoly, P. (2012). Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 67(1), 18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
- Campo, P., Rondón, C., Gould, H. J., Barrionuevo, E., Gevaert, P., & Blanca, M. (2015). Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy*. <https://doi.org/10.1111/cea.12476>
- Campo, P., Salas, M., Blanca-López, N., & Rondón, C. (2016). Local Allergic Rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.008>
- Committee on Upper Airway Allergy, Druce, H. M., & Schumacher, M. J. (1990). Nasal provocation challenge. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 86(2), 261–264. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(05\)80074-0](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(05)80074-0)
- Dordal, M. T., Lluch-Bernal, M., Sánchez, M. C., Rondón, C., Navarro, A., Montoro, J., ... Valero, A. (2011). Allergen-specific nasal provocation testing: Review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish society of allergy and clinical immunology. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(1), 1–12.
- Fokkens, W., Hellings, P., & Segboer, C. (2016). Capsaicin for Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0638-1>
- Grammer, L. C. (2016). Occupational Rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.009>
- Greiner, A. N., Hellings, P. W., Rotiroti, G., & Scadding, G. K. (2011). Allergic rhinitis. *Lancet*, 378(9809), 2112–2122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60130-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60130-X)
- Heinzerling, L., Mari, A., Bergmann, K.-C., Bresciani, M., Burbach, G., Darsow, U., ...

- Lockey, R. (2013). The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*, 3(1), 3. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>
- Hellings, P. W., Scadding, G., Alobid, I., Bachert, C., Fokkens, W. J., Gerth van Wijk, R., ... van Drunen, C. M. (2012). Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* (Vol. 50, pp. 339–352). <https://doi.org/10.4193/Rhino11.252>
- Jang, T. Y., & Kim, Y. H. (2015). Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 29(4), e100–e104. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4214>
- Joe, S. A. (2012). Nonallergic Rhinitis. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.10.003>
- Kim, Y. H., & Jang, T. Y. (2013). Nasal provocation test using allergen extract versus cold dry air provocation test: Which and when? *American Journal of Rhinology and Allergy*, 27(2), 113–117. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3870>
- Litvyakova, L. I., & Baraniuk, J. N. (2001). Nasal provocation testing: a review. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 86(4), 355–365. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62478-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62478-7)
- Malm, L., Van Wijk, R. G., & Bachert, C. (2000). Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology*.
- Pipkorn, U. (1982). Budesonide and Nasal Histamine Challenge. *Allergy*, 37(5), 359–363. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1982.tb01922.x>
- Rotiroti, G., & Scadding, G. K. (2016). Allergic rhinitis-an overview of a common disease. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.03.006>
- Seidman, M. D., Gurgel, R. K., Lin, S. Y., Schwartz, S. R., Baroody, F. M., Bonner, J. R., ... Nnacheta, L. C. (2015). Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery*, 152(1 Suppl), S1–S43. <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>
- Tran, N. P., Vickery, J., & Blaiss, M. S. (2011). Management of rhinitis: Allergic and non-allergic. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. <https://doi.org/10.4168/aair.2011.3.3.148>
- Zerah-Lancner, F., Pichon, B., Pairon, J. C., Hervé-Guillot, M., Marliac, D., Larger, C., ... Harf, A. (2009). Usefulness of nasal provocation tests in occupational rhinitis. *Rhinology*, 47(4), 432–437. <https://doi.org/10.4193/Rhin08.092>